

**PENGARUH METHYLCOBALAMINE TERHADAP TGF β 1 DAN
KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI CAROTIS PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM V
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

TESIS



ARIF PUGUH S

S501102007

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

2016

TESIS

**PENGARUH METHYLCOBALAMINE TERHADAP TGF β 1 DAN
KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI CAROTIS PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM V
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

OLEH:

ARIF PUGUH S

S501102007

PEMBIMBING:

Prof Dr. dr. H.M BAMBANG PURWANTO, Sp.PD-KGH, FINASIM

Dr. dr. H. SUGIARTO, Sp.PD, FINASIM

Drs. SUMARDI, MM

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS
RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA**

2016

Telah disetujui dan disahkan oleh pembimbing tesis
Program Pendidikan Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
Sebelas Maret Surakarta, hasil penelitian yang berjudul

**PENGARUH METHYLCOBALAMINE TERHADAP TGF β 1 DAN
KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA ARTERI CAROTIS
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM V
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

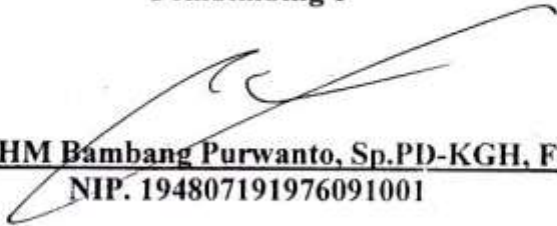
Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran

Universitas Sebelas Maret Surakarta

Surakarta Februari 2016

Pembimbing Tesis


Pembimbing I


Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM
NIP. 194807191976091001


Pembimbing 2

Dr. dr. H. Sugiarto, Sp.PD-KEMD.FINASIM
NIP. 196205221989011001

Pembimbing / Konsultan Statistik


Drs. Sumardi, MM

NIP. 19629081987021004

**Telah diuji dan diseminarkan pada hari 03 Maret 2016
Di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr.Mowardi Surakarta,
Penelitian tugas akhir yang berjudul :**

**PENGARUH METHYLCOBALAMINE TERHADAP TGF β 1 DAN
KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA ARTERI CAROTIS
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM V
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

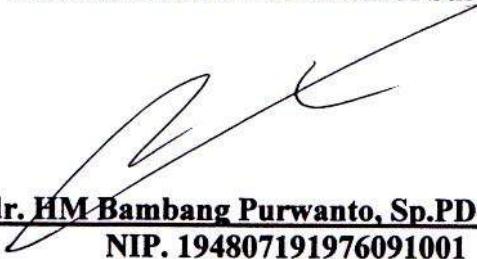
**Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam
FK UNS / RSUD Dr.Mowardi Surakarta**



Dr. dr. H. Sugiarto, Sp.PD-KEMD, FINASIM

NIP. 196205221989011001

**Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNS / RSUD Dr.Mowardi Surakarta**



Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM

NIP. 194807191976091001

Telah diuji pada

Hari Senin, 01 Maret 2016

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. Hari Wujoso, dr. Sp.F, MM

Anggota :

1. Prof.Dr. dr. HM Bambang Purwanto,Sp.PD-KGH, FINASIM
2. Prof.Dr. dr Muchsin Doewes, AIFO,MARS, PFarK
3. Dr. dr. Sugiarto, Sp.PD-KEMD, FINASIM
4. Drs. Sumardi, MM

MOTTO

Alhamdulillah atas rahmat , berkah dan karunia Alloh SWT

Kupersembahkan kepada :

Almamater

*Orang tua, istri , keluarga dan para sahabatku tercinta yang selama ini telah
memberikan doa dan dukungan yang tiada henti-hentinya*

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya “
Dia mendapat (pahala) dari (kebajikan) yang dikerjakannya dan dia mendapat
(siksa) dari (kejahatan) yang diperbuatnya.” Ya Tuhan kami, janganlah Engkau
menghukum kami, janganlah Engkau hukum kami jika kami lupa atau kami
melakukan kesalahan. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau bebani kami dengan
beban yang berat sebagaimana Engkau bebani kepada orang-orang sebelum
kami. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau pikulkan kepada kami apa yang tidak
sanggup kami memikulnya. Maafkan kami, ampunilah kami, dan rahmatilah
kami. Engkau lah pelindung kami, maka tolonglah kami menghadapi orang-orang
kafir.*

(QS. Al-Baqarah (3) : 286).

Allah SWT memberikan jalan hidup yang terbaik untuk para hambanya

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillahirabbil'alamin penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayahNya sehingga penyusunan tesis yang berjudul “Pengaruh Methylcobalamine terhadap TGF β 1 dan ketebalan intima media arteri carotis pada pasien penyakit ginjal kronis stadium v di rsud dr. Moewardi Surakarta ” ini dapat terselesaikan. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S, selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan Pasca Sarjana Program Studi Magister Kedokteran Keluarga minat utama Biomedik.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, sebagai Direktur Program Pascasarjana UNS beserta staf atas kebijakannya yang telah mendukung dalam penulisan usulan penelitian tesis ini.
3. Prof. Dr. HM. Bambang Purwanto, dr. SpPD-KGH, FINASIM, selaku Kepala Bagian Penyakit Dalam dan selaku pembimbing I yang telah memberikan ide, membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini, serta memberikan ijin dan bimbingan sehingga tugas penulisan tesis ini terwujud.
4. Dr. dr. Sugiarto, SpPD, KEMD, FINASIM selaku Ketua Program Studi PPDS I Interna, yang telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan tesis ini, serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pascasarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
5. Prof. Dr. Hartono, dr, Msi selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

6. Prof. Dr. Dr. A. A. Subiyanto, MS sebagai Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
7. Endang Agustinar, dr, Mkes, sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengijinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
8. Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, M.M sebagai tim penguji Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
9. Prof. Dr. Muchsin Doewes, dr. AIFO, MARS sebagai Tim penguji Program Studi Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan masukan dan arahan kepada penulis untuk kesempurnaan tesis ini.
10. Drs. Sumardi, MM selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.
11. Seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/RSUD Dr Moewardi Surakarta. Almarhum Prof. Dr. HA. Guntur Hermawan, dr. SpPD-KPTI, FINASIM; Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr. SpPD-KR, FINASIM; Prof. Dr. Djoko Hardiman, dr. SpPD-KEMD, FINASIM; Prof. Dr. HM. Bambang Purwanto, dr. SpPD-KGH, FINASIM; Suradi Maryono, dr. SpPD-KHOM, FINASIM; Sumarmi Soewoto, dr. SpPD-KGER, FINASIM; Tatar Sumandjar, dr. SpPD-KPTI, FINASIM; Tantoro Harmono, dr. SpPD-KGEH, FINASIM; Tri Yuli Pramana, dr. SpPD-KGEH, FINASIM; P. Kusnanto, dr. SpPD-KGEH, FINASIM; Dr. Sugiarto, dr. SpPD, KEMD, FINASIM; Supriyanto Kartodarsono, dr. SpPD-KEMD, FINASIM; Supriyanto Muktiatmojo, dr. SpPD, FINASIM; Dhani Redhono, dr, SpPD-KPTI, FINASIM; Wachid Putranto, dr. SpPD, FINASIM; Arifin, dr. SpPD, FINASIM; Fatichati B, dr. SpPD; Agung Susanto, dr. SpPD; Arief Nurudin, dr. SpPD; Agus Joko Susanto, dr. SpPD; Yulyani W, dr. SpPD; Sri Marwanta, dr. SpPD, MKes; Aritantri, dr. SpPD, MSc; Bayu Basuki Wijaya, dr. SpPD, MKes; Eva Niamuzisilawati, dr. SpPD, MKes; Evi Nurhayatun, dr. SpPD. Mkes, R.

Satrio, dr. SpPD. Mkes, Ratih Tri Kusuma, dr.Sp.PD, Yudhi Hajianto, dr.Sp.PD,Mkes, Diding HP,dr. Msi, Sp.PD, Mkes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis ini.

12. Seluruh Staf dan Karyawan Bagian Penyakit Dalam RS dr. Moewardi Surakarta, yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini.
13. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis baik dalam penelitian ini maupun selama menjalani pendidikan.
14. Istri, orang tua, mertua, dan saudara yang telah memberikan dorongan baik moril maupun materiil selama menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
15. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran dan kritik dalam rangka perbaikan penulisan penelitian tesis ini.

Surakarta, Maret 2016

Penyusun

RINGKASAN

PENGARUH METHYLCOBALAMINE TERHADAP TGF β 1 DAN KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI CAROTIS PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM V DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA

ARIF PUGUH S

Methylcobalamin adalah metabolit aktif dari cyanocobalamin. Methylcobalamin sangat penting untuk sintesis DNA selular, menurunkan homocystein, co-faktor untuk sintesis methionin, berperan dalam metabolisme asam folat. Sehingga, pemberian methylcobalamin diharapkan bisa menurunkan kejadian aterosklerosis pada gagal ginjal kronik stadium V yang ditandai dengan penurunan Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis.

Penelitian ini bertujuan membuktikan dan mengetahui pengaruh pemberian methylcobalamin terhadap kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V di RSUD dr. Moewardi Surakarta.

Penelitian ini adalah eksperimental *Randomized Control Trial*. Subjek penelitian yang sebelumnya 30 pasien tetapi setelah akan dimulai penelitian 2 orang menderita demam dan 2 orang mengundurkan diri sehingga disekresi dari penelitian dan subyek penelitian yang mengikuti hingga akhir menjadi 26 pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium V (13 methylcobalamin ;13 placebo). Kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) serum menggunakan ELISA dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis menggunakan USG. Analisis statistik menggunakan *mann whitney test*, *t test*, *wilcoxon*, dengan signifikansi $p < 0.05$.

Hasil penelitian yang melibatkan 26 pasien pada kelompok plasebo sebanyak 13 pasien dan kelompok kontrol sebanyak 13 pasien dan hasil penelitian sebelum perlakuan kelompok plasebo pre vs kelompok plasebo post didapatkan kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1): $22295,68 \pm 6816,90$ pg/ml vs $22385,40 \pm 6486,61$ pg/ml $p: 0,621$ variabel Ketebalan intima media (KIM) kiri kelompok plasebo pre vs kelompok plasebo post: $0,49 \pm 0,11$ mm vs $0,51 \pm 0,10$ mm $p: 0,068$ variabel Ketebalan intima media (KIM) kanan kelompok plasebo pre vs kelompok plasebo post: $0,44 \pm 0,11$ mm vs $0,50 \pm 0,08$ mm $p: 0,004^*$ sedangkan hasil penelitian sesudah perlakuan kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) kelompok perlakuan pre vs kelompok perlakuan post: $19132,66 \pm 7083,45$ pg/ml vs $17091,64 \pm 6187,33$ pg/ml $p: 0,001^{**}$ variabel Ketebalan intima media (KIM) kiri kelompok perlakuan pre vs perlakuan post: $0,45 \pm 0,12$ mm vs $0,41 \pm 0,13$ mm $p: 0,018^*$ variabel Ketebalan intima media KIM kanan kelompok perlakuan pre vs perlakuan post: $0,47 \pm 0,11$ mm vs $0,43 \pm 0,10$ mm $p: 0,024^*$

Selisih rata-rata kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) kelompok plasebo vs perlakuan: $89,72 \pm 637,20$ pg/ml vs $2041,02 \pm 1518,36$ pg/ml

p: 0,001**, Selisih rata-rata Ketebalan intima media (KIM) kiri kelompok plasebo vs perlakuan: $0,02 \pm 0,03$ mm vs $0,04 \pm 0,06$ mm, p: 0,001** Selisih rata-rata Ketebalan intima media (KIM) kanan kelompok plasebo vs perlakuan: $0,06 \pm 0,06$ mm vs $0,04 \pm 0,05$ mm, p: 0,001** hasil perbandingan Delta- Transforming growth factor- β (TGF β 1), Delta- Ketebalan intima media (KIM) kiri, Delta- Ketebalan intima media (KIM) kanan didapatkan perubahan variabel yang signifikan.

Pemberian methylcobalamin menurunkan kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β -1) dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) stadium V yang menjalani hemodialisis secara bermakna.

**METHYLCOBALAMINE EFFECT OF TGF β 1 AND CAROTID ARTERY
INTIMA MEDIA THICKNESS WITH PATIENTS CHRONIC KIDNEY
DISEASE STADIUM V AT THE HOSPITAL
DR. MOEWARDI SURAKARTA**

SUMMARY

ARIF PUGUH S

Methylcobalamin is the active metabolite of cyanocobalamin. Methylcobalamin is essential for the synthesis of cellular DNA, lowers homocysteine, a co-factor for the synthesis methyonin, plays a role in the metabolism of folic acid, such that, methylcobalamin administration is expected to decrease the incidence of atherosclerosis in stage V chronic renal failure characterized by decreased Transforming growth factor- β (TGF β 1) and intima media thickness (IMT) of the carotid artery.

This study aims to prove and determine the effect of methylcobalamin on levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) and intima media thickness (IMT) of the carotid arteries in patients with chronic kidney disease stage V in hospitals Dr. Moewardi Surakarta.

This study is an experimental Randomized Control Trial. Previous research subjects 30 patients but once will start research 2 people suffering from fever and two people resigned to discontinue of research and study subjects were followed until the end to 26 patients with Chronic Kidney Disease Stage V (13 methylcobalamin; 13 placebo). Levels of serum Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) using the ELISA and the intima media thickness (IMT) of the carotid artery using ultrasound. Statistical analysis using the Mann Whitney test, t test, Wilcoxon, with a significance of $P < 0.05$.

Results of a study involving 26 patients in the placebo group were 13 patients and the control group were 13 patients and the results of the study before treatment group vs. the placebo group placebo pre post content obtained Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1): 22295.68 ± 6816.90 pg / ml vs 22385.40 ± 6486.61 pg / ml p: 0.621 variables intima-media thickness (IMT) left the placebo group vs the placebo group pre post: 0.49 ± 0.11 mm vs. 0.51 ± 0.10 mm p : 0.068 variable intima-media thickness (IMT) right placebo group vs the placebo group pre post: 0.44 ± 0.11 mm vs. 0.50 ± 0.08 p: 0.004 * while the results after treatment levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) treated group versus the treatment group pre post: 19132.66 ± 7083.45 pg / ml vs 17091.64 ± 6187.33 pg / ml p: 0.001 ** variable intima-media thickness (IMT) left pre treatment group vs. post treatment: 0.45 ± 0.12 mm vs. 0.41 ± 0.13 mm p: 0.018 * variable intima-media thickness (IMT) of the right of pre treatment group vs. post treatment: 0.47 ± 0.11 mm vs. 0.43 ± 0.10 mm p: 0.024 *

Difference in average levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) vs placebo treatment group: 637.20 ± 89.72 pg / ml vs 2041.02 ± 1518.36 pg / ml

p: 0.001 **, the average difference intima media thickness (IMT) left treatment group vs placebo: 0.02 ± 0.03 mm vs. 0.04 ± 0.06 mm, p: 0.001 ** Difference in average intima-media thickness (IMT) right treatment group vs. placebo : 0.06 ± 0.06 mm vs. 0.04 ± 0.05 mm, p: 0.001 ** Delta comparative results Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1), Delta-intima media thickness (IMT) left, Delta intima media thickness (IMT) obtained the right of changes in significant variables.

Award methylcobalamin lower levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and intima media thickness (IMT)of the carotid arteries in patients with chronic kidney disease stage V undergoing hemodialysis significantly.

Arif Puguh S, S501102007 2015. Pengaruh Methylcobalamine terhadap TGF β 1 dan ketebalan intima media arteri carotis pada pasien penyakit ginjal kronis stadium v di RSUD dr. Moewardi Surakarta. TESIS. Pembimbing I : Prof.Dr.dr.H.M.Bambang Purwanto Sp.PD, KGH, FINASIM. Pembimbing 2: Dr.dr.H.Sugiarto,Sp.PD, KEMD, FINASIM. Program Studi Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret Surakarta

ABSTRAK

Latar Belakang

Methylcobalamin adalah metabolit aktif dari cyanocobalamin. Methylcobalamin sangat penting untuk sintesis DNA selular, menurunkan homocystein, co-faktor untuk sintesis methyonin, berperan dalam metabolisme asam folat, Sehingga, pemberian methylcobalamin diharapkan bisa menurunkan kejadian aterosklerosis pada gagal ginjal kronik stadium V yang ditandai dengan penurunan Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis.

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan membuktikan dan mengetahui pengaruh pemberian methylcobalamin terhadap kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V di RSUD dr. Moewardi Surakarta.

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah eksperimental *Randomized Control Trial*. Subjek penelitian yang sebelumnya 30 pasien tetapi setelah akan dimulai penelitian 2 orang menderita demam dan 2 orang mengundurkan diri sehingga diesklusi dari penelitian dan subyek penelitian yang mengikuti hingga akhir menjadi 26 pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium V (13 methylcobalamin ;13 placebo). Kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) serum menggunakan ELISA dan ketebalan tunika intima media (KIM) arteri carotis menggunakan USG. Analisis statistik menggunakan *mann whitney test*, *t test*, *wilcoxon*, dengan signifikansi $p < 0.05$.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian yang melibatkan 26 pasien pada kelompok plasebo sebanyak 13 pasien dan kelompok kontrol sebanyak 13 pasien dan hasil penelitian sebelum perlakuan kelompok plasebo pre vs kelompok plasebo post didapatkan kadar Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1): $22295,68 \pm 6816,90$

pg/ml vs $22385,40 \pm 6486,61$ pg/ml p: 0,621 variabel Ketebalan intima media (KIM) kiri kelompok plasebo pre vs kelompok plasebo post: $0,49 \pm 0,11$ mm vs $0,51 \pm 0,10$ mm p: 0,068 variabel Ketebalan intima media (KIM) kanan kelompok plasebo pre vs kelompok plasebo post: $0,44 \pm 0,11$ mm vs $0,50 \pm 0,08$ mm p: 0,004* sedangkan hasil penelitian sesudah perlakuan kadar Transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) kelompok perlakuan pre vs kelompok perlakuan post: $19132,66 \pm 7083,45$ pg/ml vs $17091,64 \pm 6187,33$ pg/ml p: 0,001** variabel Ketebalan intima media (KIM) kiri kelompok perlakuan pre vs perlakuan post: $0,45 \pm 0,12$ mm vs $0,41 \pm 0,13$ mm p: 0,018* variabel Ketebalan intima media (KIM) kanan kelompok perlakuan pre vs perlakuan post: $0,47 \pm 0,11$ mm vs $0,43 \pm 0,10$ mm p: 0,024*

Selisih rata-rata kadar Transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) kelompok plasebo vs perlakuan: $89,72 \pm 637,20$ pg/ml vs $2041,02 \pm 1518,36$ pg/ml p: 0,001**, Selisih rata-rata Ketebalan intima media (KIM) kiri kelompok plasebo vs perlakuan: $0,02 \pm 0,03$ mm vs $0,04 \pm 0,06$ mm, p: 0,001** Selisih rata-rata Ketebalan intima media (KIM) kanan kelompok plasebo vs perlakuan: $0,06 \pm 0,06$ mm vs $0,04 \pm 0,05$ mm, p: 0,001** hasil perbandingan Delta- Transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), Delta- Ketebalan intima media (KIM) kiri, Delta- Ketebalan intima media (KIM) kanan didapatkan perubahan variabel yang signifikan.

Kesimpulan

Pemberian methylcobalamin menurunkan kadar Transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) dan ketebalan intima media (KIM) arteri carotis pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) stadium V yang menjalani hemodialisis secara bermakna.

Kata kunci: Methylcobalamin, TGF $\beta 1$, ketebalan intima media arteri carotis, Penyakit Ginjal Kronis stadium V.

Arif Pugh S, S501102007 2015. Methylcobalamine Effect Of TGF β 1 and intima media thickness of the carotid arteries with patients chronic kidney disease stage v in dr. Moewardi Surakarta. TESIS. Supervisor 1: Prof.Dr.dr.H.M.Bambang Purwanto Sp.PD, KGH, FINASIM. Supervisor 2: Dr.dr.H.Sugiarto, Sp.PD, KEMD, FINASIM. Study Program of Family Medicine, Graduate School, University of March Surakarta

ABSTRACT

Background

Methylcobalamin is the active metabolite of cyanocobalamin. Methylcobalamin is essential for the synthesis of cellular DNA, lowers homocysteine, a co-factor for the synthesis methyonin, plays a role in the metabolism of folic acid, such that, methylcobalamin administration is expected to decrease the incidence of atherosclerosis in stage V chronic renal failure characterized by decreased Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) and intima media thickness (IMT) of the carotid artery.

Research purposes

This study aims to prove and determine the effect of methylcobalamin on levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) and intima media thickness (IMT) of the carotid arteries in patients with chronic kidney disease stage V in hospitals Dr.Moewardi Surakarta.

Research methods

This study is an experimental Randomized Control Trial. Previous research subjects 30 patients but once will start research 2 people suffering from fever and two people resigned to diesklusi of research and study subjects were followed until the end to 26 patients with Chronic Kidney Disease Stage V (13 methylcobalamin; 13 placebo). Levels of serum Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) using the ELISA and the intima media thickness (IMT) of the carotid artery using ultrasound. Statistical analysis using the Mann Whitney test, t test, Wilcoxon, with a significance of $p < 0.05$.

Research result

Results of a study involving 26 patients in the placebo group were 13 patients and the control group were 13 patients and the results of the study before treatment group vs. the placebo group placebo pre post content obtained Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1): 22295.68 ± 6816.90 pg / ml vs 22385.40 ± 6486.61 pg / ml $p: 0.621$ variables intima-media thickness (IMT) left the placebo group vs the placebo group pre post: 0.49 ± 0.11 mm vs. 0.51 ± 0.10 mm $p: 0.068$ variable intima-media thickness (IMT) right placebo group vs the placebo group pre post: 0.44 ± 0.11 mm vs. 0.50 ± 0.08 mm $p: 0.004$ * while the

results after treatment levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) treated group versus the treatment group pre post: 19132.66 ± 7083.45 pg / ml vs 17091.64 ± 6187.33 pg / ml p: 0.001 ** variable intima-media thickness (IMT) left pre treatment group vs. post treatment: 0.45 ± 0.12 mm vs. 0.41 ± 0.13 mm p: 0.018 * variable intima-media thickness (IMT) of the right of pre treatment group vs. post treatment: 0.47 ± 0.11 mm vs. 0.43 ± 0.10 mm p: 0.024 *

Difference in average levels of Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) vs placebo treatment group: 637.20 ± 89.72 pg / ml vs 2041.02 ± 1518.36 pg / ml p: 0.001 **, the average difference intima media thickness (IMT) left treatment group vs placebo: 0.02 ± 0.03 mm vs. 0.04 ± 0.06 mm, p: 0.001 ** Difference in average intima-media thickness (IMT) right treatment group vs. placebo : 0.06 ± 0.06 mm vs. 0.04 ± 0.05 mm, p: 0.001 ** Delta comparative results Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1), Delta-intima media thickness (IMT) left, Delta intima media thickness (IMT) obtained the right of changes in significant variables.

Conclusion

Award methylcobalamin lower levels of Transforming growth factor- β (TGF- β 1) and intima media thickness (IMT)of the carotid arteries in patients with chronic kidney disease stage V undergoing hemodialysis significantly.

Keywords: methylcobalamin, TGF- β 1, the intima media thickness of the carotid arteries, chronic kidney disease stage V

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	ii
Lembar Pengesahan	iii
Panitia Penguji Tesis	v
Motto	vi
Ucapan Terima Kasih.....	vii
Ringkasan.....	xi
<i>Summary</i>	xii
Abstrak	xiii
Daftar isi.....	xv
Daftar Tabel	xviii
Daftar Gambar.....	xix
Daftar Singkatan.....	xxi
 BAB 1. PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
 BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1. Penyakit Ginjal Kronis.....	6
2.1.1. Morbiditas dan Mortalitas Penyakit kardiovaskuler pada PGK	7
2.1.2. Resiko Kardiovaskuler pada Penyakit Ginjal Kronis	9

2.1.3. Inflamasi pada Pasien PGK	14
2.1.4. Program Terapi PGK.....	14
2.1.5. Methylcobalamin.....	17
2.1.6. Homocystein	19
2.2. Originalitas Penelitian.....	22
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	26
3.2. Hipotesis Penelitian.....	29
BAB 4. MATERI METODE PENELITIAN	30
4.1. Tempat Penelitian.....	30
4.2. Jenis Penelitian.....	30
4.3. Populasi Sampel.....	30
4.4. Sampel dan Cara Pemilihan sampel.....	30
4.5. Besar Sampel.....	32
4.6. Identifikasi Variabel.....	33
4.7. Definisi Operasional	34
4.8. Cara Kerja	34
4.9. Desain Analisis Statistik	38
4.10. Alur Penelitian	39
BAB 5. ANALISIS HASIL PENELITIAN	40
5.1. Dasar Penelitian	40
5.2. Pengujian Variable Utama.....	44

BAB 6. PEMBAHASAN	62
6.1. Pendekatan Prinsip Ontologi	62
6.2. Pendekatan Prinsip Epistemologi	63
6.3. Pendekatan Prinsip <i>Axiology</i>	64
6.4. Nilai kebaruan Penelitian.....	65
6.5. Keterbatasan Penelitian	66
BAB 7. PENUTUP	67
7.1. Kesimpulan	67
7.2. Saran	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria PGK	6
Tabel 2. Klasifikasi PGK atas dasar derajat penyakit dan rencana penatalaksanaannya..	7
Tabel 3. Daftar penelitian sebelumnya mengenai pengukuran TGF β 1 pada PGK.....	22
Tabel 4. Daftar penelitian pengukuran tunika intima media arteri carotis sebelumnya.....	24
Tabel 5. Perbandingan Jenis Kelamin Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlaku.....	41
Tabel 6. Perbandingan Umur Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan.....	42
Tabel 7. Perbandingan Variabel Karakteristik Klinis Awal pada Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan	43
Tabel 8. Perbandingan Sebelum Perlakuan TGF β 1, KIM-kiri dan KIM-kanan Kelompok Plasebo dan perlakuan.....	46
Tabel 9. Perbandingan Sesudah Perlakuan TGF β 1, KIM-kiri dan KIM-kanan Kelompok Plasebo dan Perlakuan	47
Tabel 10. Perbandingan TGF β 1, KIM-kiri dan KIM-kanan Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Plasebo	52
Tabel 11. Perbandingan TGF β 1, KIM-kiri dan KIM-kanan Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Perlakuan.....	53
Tabel 12. Perbandingan Delta-TGF β 1,Delta-imt kiri dan Delta-imt kanan Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan.....	58
Tabel 13. Hasil Analisis Korelasi antara TDS dengan TGF β 1, KIM- kiri serta KIM-kanan.	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mortalitas penyakit kardiovaskuler pada populasi umum dibandingkan pasien PGK stadium terminal yang menjalani dialisis.....	8
Gambar 2. Faktor resiko kardiovaskuler tradisional dan non tradisional (terkait uremia) pada PGK.....	10
Gambar 3. Faktor resiko aterosklerosis pada uremia	10
Gambar 4. Peranan pada disfungsi endotel	11
Gambar 5. Gambaran proses terjadinya aterosklerosis	12
Gambar 6. Algoritme program terapi PGK.....	15
Gambar 7. Peran methylcobalamin terhadap sel saraf	18
Gambar 8. Molekul homocystein	19
Gambar 9. Metabolisme homocystein.....	21
Gambar 10. Alur penelitian.....	39
Gambar 11. Perbandingan Kadar TGF β 1 Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan pada Kondisi Sebelum ($p = 0,257$) dan Sesudah ($0,044$) Perlakuan	48
Gambar 12. Perbandingan KIM-kiri Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan pada Kondisi Sebelum ($p = 0,390$) dan Sesudah ($0,036$) Perlakuan	49

Gambar 13. Perbandingan KIM-kanan Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan pada Kondisi Sebelum ($p = 0,528$) dan Sesudah ($0,047$) Perlakuan	50
Gambar 14. Perbandingan Kadar TGF $\beta 1$ Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Plasebo ($p = 0,621$) maupun Kelompok Perlakuan ($p = 0,001$)	54
Gambar 15. Perbandingan KIM-kiri Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Plasebo ($p = 0,068$) dan Kelompok Perlakuan ($p = 0,018$)	55
Gambar 16. Perbandingan KIM-kanan Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Plasebo ($p = 0,004$) dan Kelompok Perlakuan ($p = 0,024$)	56
Gambar 17. Perbandingan Variabel Perubahan TGF $\beta 1$ (Delta-TGF $\beta 1$) pada Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan ($p = 0,001$)59
Gambar 18. Perbandingan Variabel Perubahan KIM-kiri (Delta-kim kiri) pada Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan ($p = 0,001$)	59
Gambar 19. Perbandingan Variabel Perubahan KIM-kanan (Delta-kim kanan) pada Kelompok Plasebo dan Kelompok Perlakuan ($p = 0,001$)	60
Gambar 20. Aspek-aspek Nilai-nilai Kebaruan65

DAFTAR SINGKATAN

BB	: Berat Badan
BMI	: Body Mass Index
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CN-B12	: Cyanocobalamin
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
Cr	: Creatinin
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
HB	: Hemoglobine
Hcy	: Homocysteine
Hhcy	: Hiperhomocysteine
HD	: Hemodialysis
HDL	: High density lipoprotein
IMT	: <i>Intima Media Thickness</i>
KDOQI	: <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KIM	: Ketebalan intima media
LDL	: Low density lipoprotein
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
PJV	: Penyakit Jantung Vaskuler

ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAH	: <i>S-adenosyl homosistein</i>
SAM	: <i>S-adenosyl metionin</i>
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TDS	: Tekanan Darah Sistole
TDD	: Tekanan Darah Diastole
TB	: Tinggi Badan
TG	: Trigliserida
TMB	: Tetramethylbenzidine
USG	: Ultrasonografi
Ur	: Ureum
VCAM – 1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>